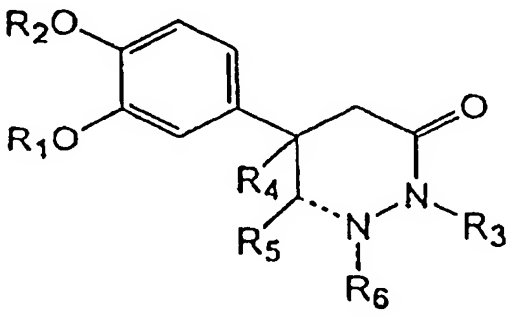
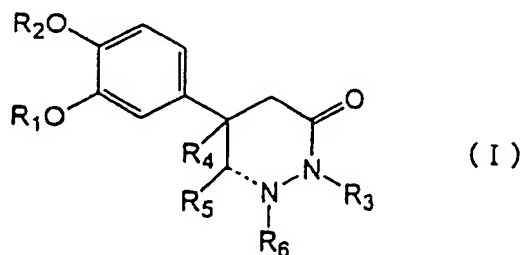




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 237/04, A61K 31/50</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/47604</p> <p>(43) 国際公開日 1997年12月18日(18.12.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01925</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月6日(06.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/170723 1996年6月11日(11.06.96) JP 特願平9/159273 1997年6月3日(03.06.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日研化学株式会社(NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区築地5丁目4番14号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 稲 真嗣(INA, Shinji)(JP/JP) 山名研司郎(YAMANA, Kenjiro)(JP/JP) 野田恭二(NODA, Kyoji)(JP/JP) 〒330 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研化学株式会社 大宮研究所内 Saitama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: 5-PHENYL-3-PYRIDAZINONE DERIVATIVES AND DRUG COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 5-フェニル-3-ピリダジノン誘導体及びそれを含む医薬組成物</p> <p>(57) Abstract 5-Phenyl-3-pyridazinone derivatives represented by general formula (I) wherein R<sub>1</sub> is optionally substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, or indanyl; R<sub>2</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl; R<sub>3</sub> is hydrogen, optionally substituted C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl or aryl optionally containing a hetero atom; R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are each independently hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted phenyl, or monocyclic aryl containing a hetero atom; and the broken line refers to a single or double bond, with the proviso that when the line refers to the former, R<sub>6</sub> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		

## (57) 要約

下記一般式 (I) :



(式中、R<sub>1</sub>は置換を有してもよいC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>のシクロアルキル基、またはインダニル基を表し、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基を表し、R<sub>3</sub>は水素、置換基を有してもよいC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>のシクロアルキル基、またはヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表し、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、それぞれ独立して、水素；C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基；置換基を有してもよいフェニル基、またはヘテロ原子を含有する単環式アリール基を表し、点線は単結合または二重結合を表すが、但し、点線が単結合の場合、R<sub>6</sub>は水素、またはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基を表す)で表される5-フェニル-3-ピリダジノン誘導体。

## 参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TR	トルコ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KR	大韓民国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SD	スーダン		
DK	デンマーク			SE	スウェーデン		
EE	エストニア						

## 明 細 書

5-フェニル-3-ピリダジノン誘導体及びそれを含む医薬組成物

## 技術分野

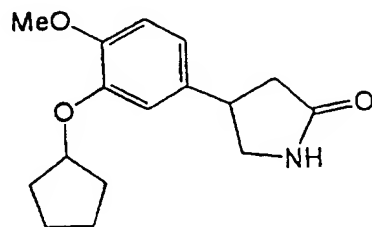
本発明はホスホジエステラーゼ（PDE）IV阻害作用を有する新規な5-フェニル-3-ピリダジノン誘導体及びそれを含む医薬組成物に関する。

## 背景技術

気道平滑筋の弛緩および炎症細胞の機能の調節には、細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPが関与しており、このcAMPはホスホジエステラーゼ（PDE）によって分解され不活性な5'-AMPとなる。PDEによる分解を抑制することによりcAMPの濃度を上昇させれば、気管支拡張作用および抗炎症作用が得られ、喘息のごとき炎症性疾患に対する治療効果を示すものと考えられる[Eur. Respir. J., 7, 579 (1994)]。現在までに、PDEは5種類のアイソザイム（PDE I～V）に分類されており、それらの分布状態は組織に応じて異なっている[Trends Pharm., Sci., 12, 19 (1991)]。これは、PDEの各アイソザイムに対する特異的な阻害剤が、様々な組織中において相異なるcAMPの上昇をもたらす可能性を示唆している。

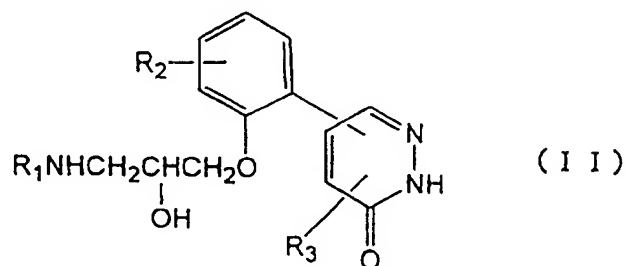
PDEアイソザイムのうちIV型の特異的な阻害剤は、炎症細胞の機能を抑制することが報告され[Thorax, 46, 512 (1991)]、喘息[J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 306 (1993)]、皮膚炎[Br. J. Pharm

acol., 112, 332 (1994)]などの炎症性疾患、多発性硬化症[Nature Medicine, 1, 244 (1994)]やリウマチ[Clin. Exp. Immunol., 100, 126 (1995)]などの自己免疫疾患に有用と考えられている。また、PDEのうちIV型のみを阻害することによってテオフィリン等の非選択的PDE阻害剤でみられる心臓等の副作用を低減することができると考えられる。PDE IVに特異的な阻害作用を有する化合物としては、下記式のロリプラム(特開昭50-157360号公報)が知られている。



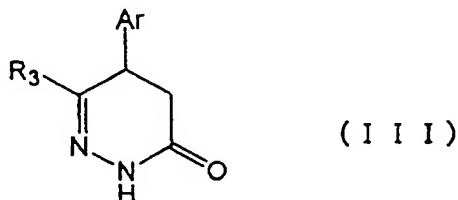
これ以外にも、PDE IVに特異的な阻害を示す化合物が公知であるが(WO 94/10118号公報、WO 94/12461号公報、特開平5-117259号公報、特開平7-101861号公報、WO 95/03794号公報、WO 95/08534号公報等)、現在までに临床上適用されるには至っておらず、更に有用な化合物の開発が望まれている。

特開昭60-89421号公報には、下記一般式(II)：

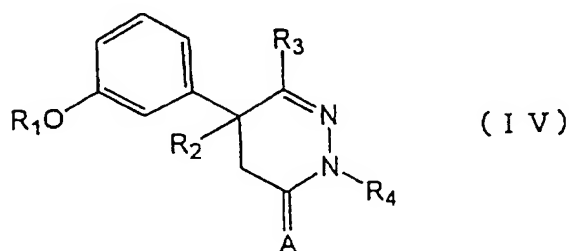


(式中、R<sub>1</sub>はイソプロピル基またはt-ブチル基を、R<sub>2</sub>は水

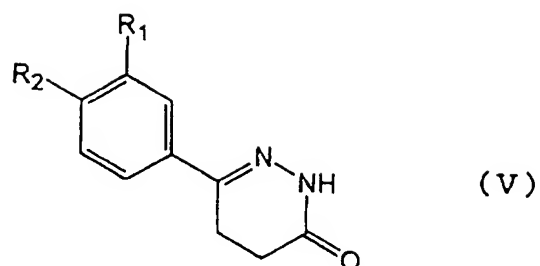
素原子、 $C_1 \sim C_4$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$  のアルコキシ基、ヒドロキシ基またはアミノ基を、 $R_3$  は水素原子またはメチル基を表す) で表される化合物が、ベーターアドレナリン受容体拮抗剤として記載されている。特開平 4 - 2 3 4 3 6 9 号公報には、下記一般式 (III)



(式中、Ar は二置換フェニル基、ピリジル基またはチエニル基を、 $R_3$  は  $C_1 \sim C_5$  のアルキル基、 $-CH_2Ph$  基または  $-CH_2CH_2Ph$  基を表す) で表される化合物が、医薬組成物の合成中間体として記載されている。特開昭 5 0 - 3 7 8 0 0 号公報には、下記一般式 (IV)



(式中、 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  および  $R_4$  は、水素原子または低級アルキル基を、A は水素原子または酸素原子を表す) で表される化合物が、鎮痛作用を示す化合物の合成中間体として記載されている。WO 9 2 / 0 6 9 6 3 号公報には、下記一般式 (V)

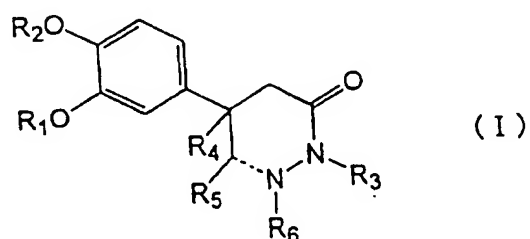


(式中、 $R_1$  および  $R_2$  はメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、エトキシ基、 $C_4 \sim C_7$  のシクロアルコキシ基または  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキルメトキシ基を表す) で表される化合物が、気管支痙れん緩和作用を示す化合物の合成中間体として記載されている。しかし、上記一般式 (V) の化合物自体が気管支痙れん緩和作用を示すことは全く記載されていない。

#### 発明の開示

従って、本発明の目的は、PDE IV阻害作用、特に強い気管支拡張作用および抗炎症作用を有する新規化合物およびそれを含む医薬組成物を提供することにある。

本発明に従えば、下記一般式 (I) :



(式中、 $R_1$  は置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基、 $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基またはインダニル基を表し、 $R_2$  は  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基を表し、 $R_3$  は水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_5$  のアルキル基； $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基または酸素原子、窒素原子および硫黄原子の中から選ばれた少なくとも

も1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表し、 $R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して、水素原子； $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；置換基を有してもよいフェニル基または酸素原子、窒素原子および硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有する単環式アリール基を表し、点線は単結合または二重結合を表すが、ただし、点線が単結合の場合、 $R_2$  は水素原子または  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表す) で表される5-フェニル-3-ピリダジノン誘導体、その光学異性体もしくはこれらの医薬上許容される塩またはこれらの水和物もしくは溶媒和物が提供される。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を詳細に説明する。

上記一般式(I)の $R_1$ としては、 $C_1 \sim C_6$  の直鎖または分岐鎖アルキル基(例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、2-エチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基)が挙げられ、これらは置換基(例えばフェニル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；メチル基、エチル基、プロピル基などのアルキル基を置換基として有するシクロアルキル基)を有していてもよく、具体的に置換基を有する $C_1 \sim C_6$  のアルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、(1-フェニルシク

ロプロピル)メチル基が挙げられる。さらに $R_1$ としては、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基(例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等)、インダニル基が挙げられる。 $R_1$ として、好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基;置換基としてフェニル基、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を置換基として有する $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基を有する $C_1 \sim C_5$ のアルキル基; $C_4 \sim C_6$ のシクロアルキル基もしくはインダニル基が挙げられ、更に好ましくは、シクロペンチル基、シクロプロピルメチル基または2-インダニル基が挙げられる。

$R_2$ としては、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖または分岐鎖アルキル基(例えばメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基)が挙げられ、好ましくはメチル基またはエチル基、更に好ましくはメチル基が挙げられる。

$R_3$ としては、水素原子; $C_1 \sim C_5$ の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基(例えばメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基)が挙げられ、これらは置換基として酸素原子、窒素原子および硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基(例えばフェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ナフチル基、キノリル基)を有していてもよく、具体的に置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、1-ナフチルメチル基、4-キノリルメチル基が挙げられる。さらに $R_3$ と



しては、 $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基（例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基）；酸素原子、窒素原子、および硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基（例えばフェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ナフチル基、キノリル基）が挙げられる。 $R_3$  として好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、アリール基、置換基としてアリール基を有する  $C_1 \sim C_2$  のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基またはベンジル基が挙げられる。

$R_4$  および  $R_5$  は、それぞれ独立して、水素原子； $C_1 \sim C_6$  の直鎖または分岐鎖アルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基）；置換基を有していても良いフェニル基（例えばフェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基）；酸素原子、窒素原子、および硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有する単環式アリール基（ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基）が挙げられ、好ましくは  $R_4$  および  $R_5$  は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ピリジル基が挙げられ、更に好ましくは  $R_5$  は水素原子である。

点線は単結合または二重結合を表すが、ただし、点線が単結合の場合、 $R_6$  は水素原子または  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基）を表す。点線は好ましくは二重結合を表す。

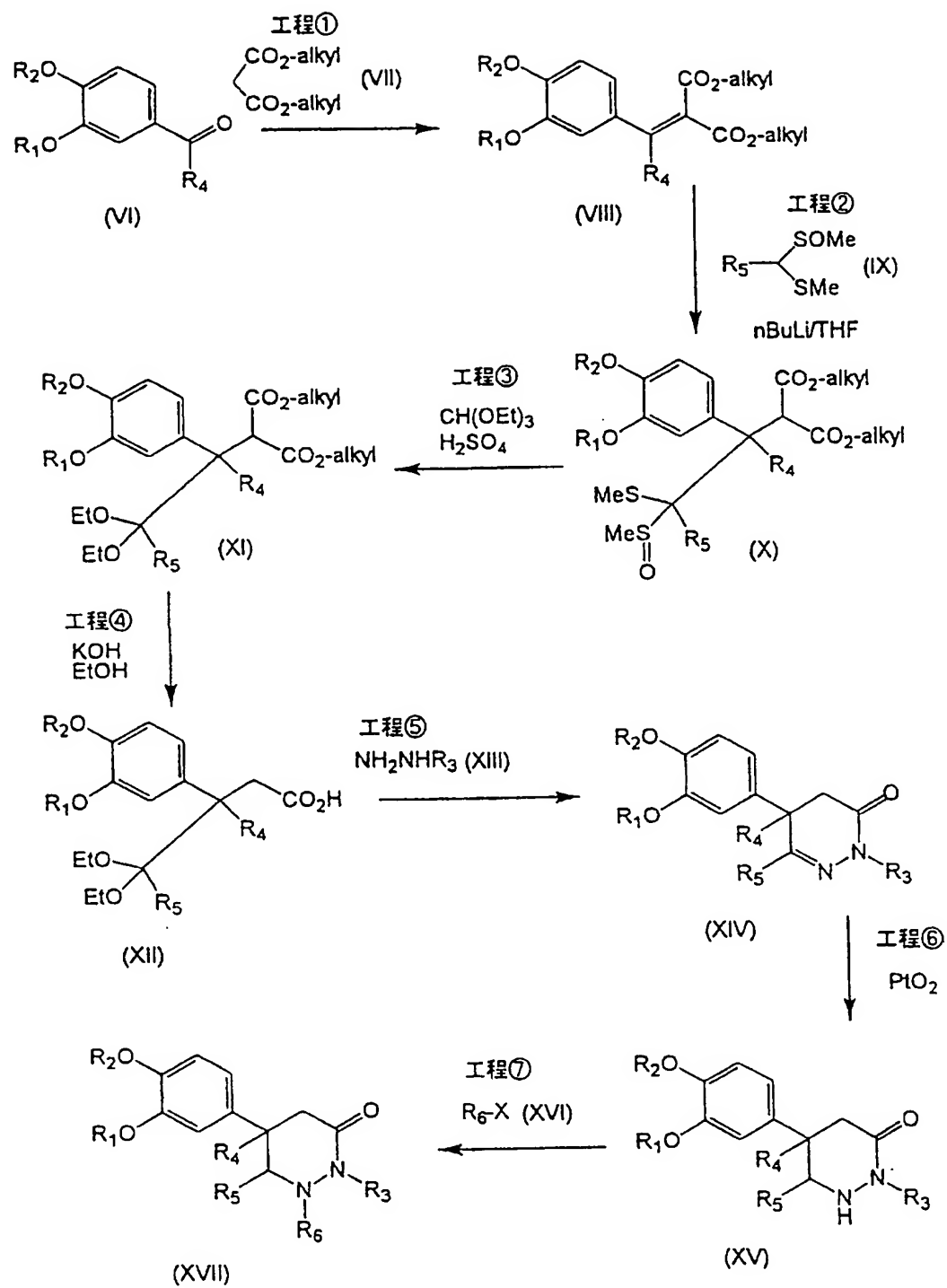
上記一般式 (I) の化合物は不斉炭素原子を有しており、光学異性体が存在する。この光学異性体も本発明に含まれる。また、上記

一般式（I）の化合物およびその光学異性体の塩も本発明に含まれ、その塩としては、薬理学的に許容され得る塩が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

さらに、本発明には、上記一般式（I）の化合物、その光学異性体およびそれらの塩の水和物および溶媒和物も含まれ、溶媒和物の溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルムが挙げられる。

上記一般式（I）の化合物は、公知の方法（例えば特開昭50-37800号公報、特開昭60-89421号公報、特開平4-234369号公報など参照）で製造できるが、製造方法の一例を下記の反応図にて説明する。

## 製造方法 1



上記反応図中の化合物 (XIV), (XV) および (XVII) は、いずれも上記一般式 (I) の化合物に相当する。

#### 工程①

まず、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ジアルキルエステル (VIII) は、ケトン誘導体 ( $R_1$  が水素原子の場合はアルデヒド誘導体) (VI) とマロン酸ジアルキルエステル誘導体 (VII) とからクネベネーゲル反応によって合成される。一般的に反応は、ピペリジン等のアミン、アミンの有機酸塩または酢酸アンモニウム等の塩基の存在下、無溶媒または反応を阻害しないベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素の溶媒中で行われる。この反応によって得られた生成物は、既知の方法によって単離されるが、更なる精製は行わずに次の工程に用いる。

#### 工程②

$\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ジアルキルエステル (VIII) に  $n$ -ブチルリチウムのような塩基存在下、メチル メチルスルフィニル-メチルスルフィド (IX) を反応させ、チオエーテル (X) を合成する [J. L. Hermann et al., Tetrahedron Letters 47, 4707, (1973)]。一般的に反応溶媒としては、ジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒を用い、反応温度は 0℃以下で行われる。また、ここで用いられるメチル メチルスルフィニル-メチルスルフィド (IX) は、公知の方法 [Ogura et al., Tetrahedron Letters, 659, (1974)] で製造される。

#### 工程③

チオエーテル (X) をエタノール中、触媒量の硫酸等の酸の存在下、オルトギ酸トリエチルと反応させ、ジエチルアセタール (XI) を合成する。この反応によって得られた生成物は、既知の方法によって単離される。

#### 工程④

ジエチルアセタール (XI) を塩基により加水分解、次いで脱炭酸を行い、更に酸処理することにより、3-フェニル酪酸 (XII) へと変換する。ここで用いられる塩基は例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等であり、溶媒としては水またはアルコール類 (エタノール、メタノールなど) 等が挙げられる。

#### 工程⑤

3-フェニル酪酸 (XII) とヒドラジン類 (XIII) を反応させ、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (XIV) を合成する。この反応は無溶媒下または溶媒下行われる。溶媒としては、反応を阻害しないものであればどのようなものでもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、デカリン、テトラリン、酢酸、水等が挙げられる。反応温度は通常 0 ~ 120 °C 程度である。この反応によって得られた化合物は、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の方法で精製される。

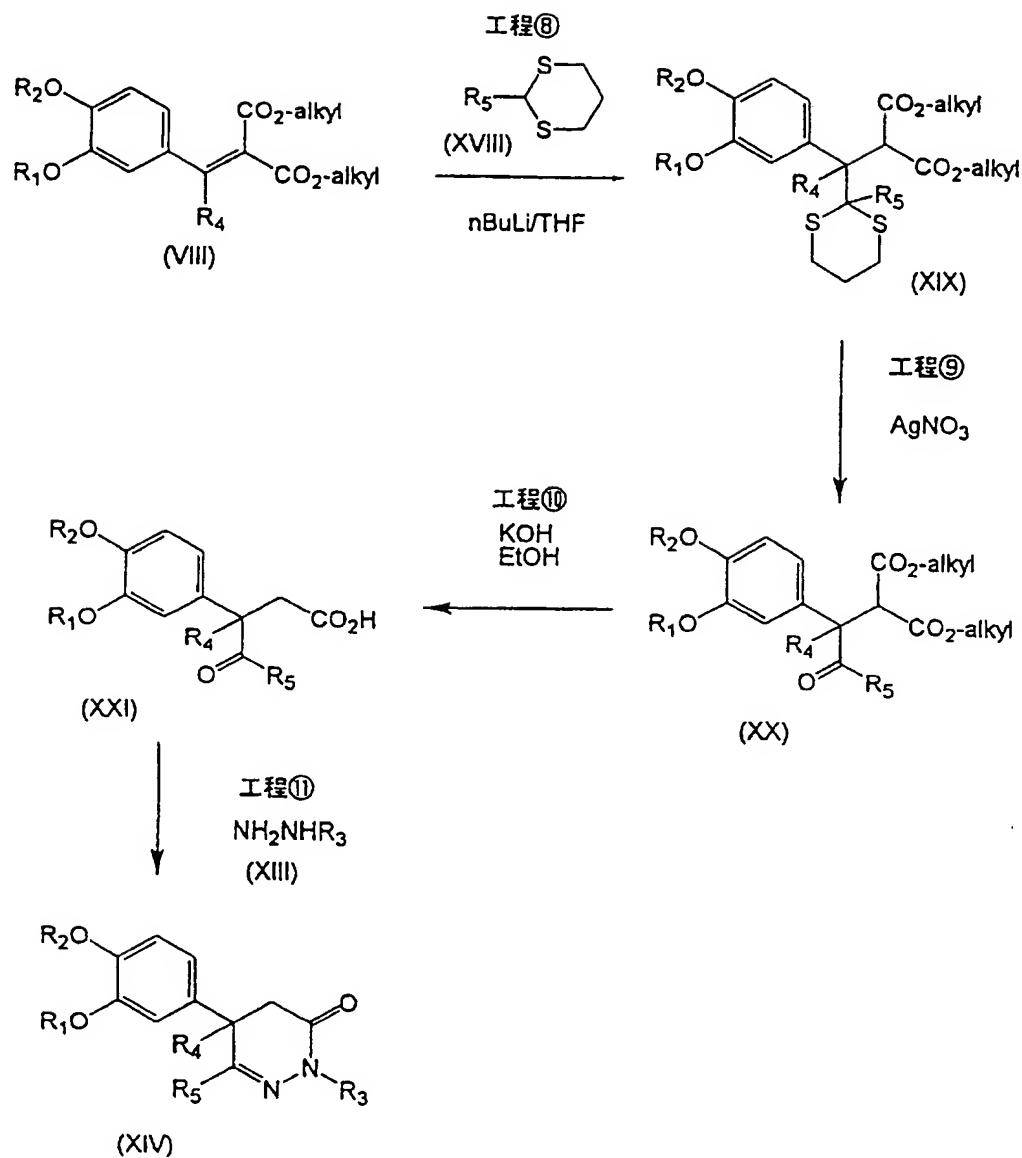
#### 工程⑥

2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (XIV) を還元剤によりヘキサヒドロピリダジン-3-(2H)-オン (XV) へと変換する。ここで用いられる還元剤としては、酸化白金が好ましい。この反応によって得られた化合物は、公知の方法で精製される。

#### 工程⑦

ヘキサヒドロピリダジン-3-オン (XV) にアルキルハライド類 (XVI) を塩基存在下反応させ、化合物 (XVII) を合成する。化合物 (XVI) の式中の X は、ハロゲン原子 (塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等) を表す。この反応に使用する塩基としては例えば水酸

化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが挙げられる。この反応は無溶媒下または溶媒下行われる。溶媒としては、反応を阻害しないものであればどのようなものでもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、などが挙げられる。この反応によって得られた化合物は、公知の方法で精製される。

製造方法 2

上記反応図中の化合物 (XIV) は、上記一般式 (I) の化合物に相当する。

工程⑧

$\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ジアルキルエステル (VIII) に  $n$ -ブチルリチウムのような塩基存在下 1, 3-ジチアン類 (XVIII) を反応させ 1, 3-ジチアン体 (XIX) を合成する。

工程⑨

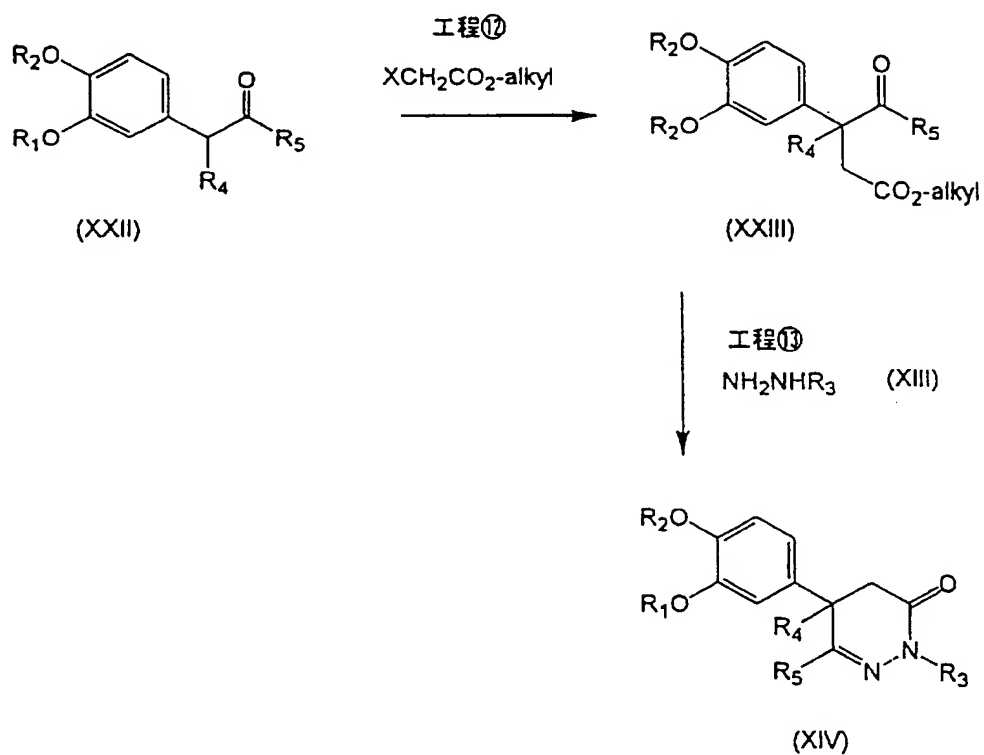
1, 3-ジチアン体 (XIX) を公知の方法により脱保護し 4-ケト酪酸エステル (XX) を合成する。

工程⑩

4-ケト酪酸エステル (XX) を工程④と同様の方法により 4-ケト酪酸 (XXI) へと変換する。

工程⑪

工程⑤と同様の方法により 4-ケト酪酸 (XXI) とヒドラジン類 (XIII) を反応させ 2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (XIV) を合成する。

製造方法 3



上記反応図中の化合物 (XIV) は、上記一般式 (I) の化合物に相当する。

#### 工程⑫

ケトン誘導体 (R<sub>2</sub> が水素の場合はアルデヒド誘導体) (XXII) を塩基の存在下ハロゲン化酢酸エステル類を反応させ 4-ケト酪酸エステル (XXIII) を合成する。

#### 工程⑬

工程⑤と同様の方法により 4-ケト酪酸エステル (XXIII) とヒドラジン類 (XIII) を反応させ 2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (XIV) を合成する。

上記反応工程において用いられる出発物質は、商業的に入手可能な化合物または既知の化合物から公知の方法に基づいて合成される。出発物質であるケトン誘導体 (VI) は、WO 94/10118 号公報に記載されている方法により製造できる。

本発明化合物を治療剤として用いる場合、単独または薬学的に可能な担体と複合して投与する。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投与計画等によって決定される。例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、丸剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または液剤等の剤型にして、経口投与してもよいし、注射剤（静脈内、筋肉内、皮下）、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等の非経口投与してもよい。また、注射用の粉末にして用時調製して使用してもよい。経口、経腸、非経口、局所投与等に適した医薬用の有機または無機の固体または液体の担体若しくは希釈剤を本発明化合物と共に用いることができる。例えば、経口剤の場合には乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖などの賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、

タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを使用して所望の投与剤型に調製することができる。

また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガムなどの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤などを使用することができる。製剤の調製法は常法によればよい。

臨床投与量は、経口投与により用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一般には、1日量0.01～1000mgであり、好ましくは0.01～100mgであるが、年齢、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減することが更に好ましい。前記1日量の薬剤（本発明化合物）は、1日1回、または適当間隔をおいて1日に2もしくは3回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。また、注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、1回量0.001～100mgを連続投与又は間欠投与することが好ましい。

## 実施例

以下に、本発明を実施例および試験例により具体的に説明するが、本発明を以下の実施例および試験例に限定するものでないことはいうまでもない。

### 実施例 1

5 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン ( 表 1 化合物 No. 1 ) の合成

(1) 3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (ベラトルアルデヒド) 9. 13 g (55 mM) をマロン酸ジエチルエステル 8. 00 g (50 mM)、酢酸 0. 29 ml およびピペリジン 0. 74 ml と共にベンゼン 100 ml 中で 50 mM の水が分離するまで、水分離管 (ディーン スターク管) を装着した装置内で加熱する。ベンゼン溶液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。乾燥後、ベンゼンを減圧留去し、粗生成物 15. 40 g を得る。ここで得られた粗生成物は精製せずとも十分な純度であるため、このまま次反応に用いることができる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1. 33 (3 H, t,  $J = 7. 32 \text{ Hz}$ ), 1. 33 (3 H, t,  $J = 7. 32 \text{ Hz}$ ), 3. 87 (3 H, s), 3. 91 (3 H, s), 4. 29 (2 H, q,  $J = 7. 32 \text{ Hz}$ ), 4. 35 (2 H, q,  $J = 7. 35 \text{ Hz}$ ), 6. 86 (1 H, d,  $J = 8. 30 \text{ Hz}$ ), 7. 03 (1 H, d,  $J = 1. 95 \text{ Hz}$ ), 7. 09 (1 H, dd,  $J = 8. 30, 1. 95 \text{ Hz}$ ), 7. 66 (1 H, s)

(2) 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル

メチル メチルスルフィニル-メチルスルフィド 2. 34 g (18. 81 mM) の乾燥テトラヒドロフラン 24 ml 溶液を 0 °C に冷却し、この溶液にブチルリチウムのヘキサン溶液 (18. 81 mM) を滴下し、そのままの温度で 30 分程度攪拌する。次いで、この溶液を -78 °C に冷却し、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル 5. 00 g (15. 47 mM) の乾燥テトラヒドロフラン 2 ml 溶液を添加する。得られた溶液を徐々に室温まで

加温し、塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を除去し、褐色油状の 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-エトキシカルボニル-4-メチルスルフィニル-4-メチルチオ酪酸エチルエステル 6.70 g の粗生成物を得る。これを無水エタノール 25 ml に溶解し、オルトギ酸エチル 3.09 g (20.8 mM) 及び硫酸 0.25 ml を加え、室温で 3 日間攪拌する。この溶液を氷冷下、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出液を乾燥後、減圧下で溶媒を除去し、褐色油状の粗生成物を得る。この粗生成物をクロマトグラフィーにより精製する。真空下にて濃縮乾燥し、黄色油状の 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル 5.08 g (収率 79.5%) を得る。

(3) 5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル 3.07 g (7.44 mM) 及び水酸化カリウム 3.41 g をエタノール 40 ml 中で 4 時間還流する。この溶液を水に注ぎ、濃塩酸で酸性にし、ジエチルエーテルで抽出する。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を除去し、褐色油状の 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ酪酸 1.98 g を得る。ここで得られた褐色油状物 1.98 g とヒドラジン水和物 0.90 ml を酢酸 8.3 ml 及び水 6.3 ml の混合溶液に加え、5 時間還流し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出、乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、黄色固体の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 60% 酢酸エチル/ヘキサンから 7

0 % 酢酸エチル／ヘキサンの範囲のグラジェントで溶出) により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色固体の標記化合物 0.92 g (収率 53.0 %) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.63 (1 H, dd,  $J = 17.09, 11.23$  Hz), 2.82 (1 H, dd,  $J = 17.09, 7.81$  Hz), 3.81 (1 H, ddd,  $J = 11.23, 7.81, 2.44$  Hz), 3.89 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 6.71 (1 H, d,  $J = 1.96$  Hz), 6.77 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.96$  Hz), 6.87 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz), 7.18 (1 H, d,  $J = 2.44$  Hz), 8.48 (1 H, broad s)

## 実施例 2

5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 化合物 No. 2) の合成

実施例 1 (3) で得られた 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 4 - ジエトキシ酪酸 3.28 g (12.32 mM) とフェニルヒドラジン 3.33 g (30.79 mM) を酢酸 16 ml 及び水 11 ml の混合溶液に加え、5 時間還流し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、褐色油状物を得る。これをフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ : 20 % 酢酸エチル／ヘキサンから 50 % 酢酸エチル／ヘキサンの範囲のグラジェントで溶出) により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、黄色固体の標記化合物 0.35 g (収率 9.1 %) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.83 (1 H, dd,  $J = 16.60, 11.23$  Hz), 3.00 (1 H,

dd,  $J = 16.60, 7.33 \text{ Hz}$ ),  $3.89$  (6H, s),  $3.93$  (1H, m),  $6.76$  (1H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ ),  $6.82$  (1H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ ),  $6.89$  (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ),  $7.29$  (1H, d,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ ),  $7.40 - 7.44$  (3H, m),  $7.50 - 7.52$  (2H, m)

### 実施例 3

5 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 化合物 No. 3) の合成

(1) 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $400 \text{ MHz}$ )  $\delta$   $1.33$  (6H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ),  $1.58 - 1.64$  (2H, m),  $1.79 - 2.00$  (6H, m),  $3.87$  (3H, s),  $4.29$  (2H, q,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ),  $4.35$  (2H, q,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ),  $4.72$  (1H, m),  $6.84$  (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ),  $7.04 - 7.07$  (2H, m),  $7.64$  (1H, s)

(2) 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジエトキシ - 2 - エトキシカルボニル酪酸エチルエステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンジ

リデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル(収率89.4%)を得る。

(3) 5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物(収率68.9%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.58-1.65 (2H, m), 1.81-1.96 (6H, m), 2.61 (1H, dd,  $J=17.09$ , 7.82 Hz), 2.81 (1H, dd,  $J=17.09$ , 11.72 Hz), 3.75-3.80 (1H, m), 3.84 (6H, s), 4.74-4.77 (1H, m), 6.71 (1H, d,  $J=1.94$  Hz), 6.74 (1H, dd,  $J=8.30$ , 1.94 Hz), 6.85 (1H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=2.45$  Hz), 8.54 (1H, broad s)

実施例 4

5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ヘキサヒドロピリダジン-3-オン(表1化合物No. 4)の合成

実施例3で得られた5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メト

キシフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン 0.40 g (1.39 mM) をエタノール 8 ml、酢酸 0.12 ml の溶液に溶解し、この溶液に酸化白金 (IV) 0.13 g を加え、水素気流下、常圧・常温で攪拌する。6 時間後、この溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、得られる残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出する。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得る。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 2% メタノール / 塩化メチレン から 5% メタノール / 塩化メチレン の範囲のグラジェントで溶出) により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、白色固体の標記化合物 0.35 g (収率 85.9%) を得る。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.57 - 1.65 (2 H, m), 1.79 - 1.96 (6 H, m), 2.67 (1 H, dd, J = 18.07, 7.32 Hz), 2.86 (1 H, dd, J = 18.07, 7.32 Hz), 2.97 - 3.02 (1 H, m), 3.20 - 3.34 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.07 (1 H, broad s), 4.76 (1 H, m), 6.70 - 6.73 (2 H, m), 6.85 (1 H, d, J = 1.81 Hz), 7.11 (1 H, broad s)

#### 実施例 5

5 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 化合物 No. 5) の合成

実施例 3 (3) で得られる 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジエトキシ酪酸 1.48 g (4.62 mM) とメチルヒドラジン 0.43 g (9.24 mM) を酢酸



4 ml、水 2.5 ml の溶液中 5 時間還流する。後の操作は、実施例 1 (3) と同様の手法を用い、黄褐色固体の標記化合物 0.68 g (収率 48.8%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.60–1.65 (2 H, m), 1.81–1.95 (6 H, m), 2.60 (1 H, dd,  $J=16.60, 11.72$  Hz), 2.79 (1 H, dd,  $J=16.60, 7.81$  Hz), 3.40 (3 H, s), 3.75 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.75 (1 H, m), 6.69–6.73 (2 H, m), 6.85 (1 H, d,  $J=7.82$  Hz), 7.19 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)

#### 実施例 6

2-ベンジル-5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン  
(表 1 化合物 No. 6) の合成

実施例 3 (3) で得られる 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ酪酸 0.73 g (2.28 mM) とベンジルヒドラジン塩酸塩 0.36 g (2.28 mM) を酢酸 2 ml、水 1.3 ml の溶液中 5 時間還流する。後の操作は、実施例 1 (3) と同様の手法を用い、褐色固体の標記化合物 0.34 g (収率 39.5%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.55–1.61 (2 H, m), 1.64–1.92 (6 H, m), 2.65 (1 H, dd,  $J=16.60, 11.72$  Hz), 2.83 (1 H, dd,  $J=16.60, 7.33$  Hz), 3.75 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.67 (1 H, m), 4.96 (1 H, d,  $J=14.65$  Hz), 5.00 (1 H, d,  $J=14.65$  Hz), 6.65 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz), 6.67

(1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz), 6.81 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz), 7.22 (1 H, d,  $J = 2.44$  Hz), 7.27 – 7.38 (5 H, m)

### 実施例 7

5 – (3 – ベンジルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロピリダジン – 3 – オン (表 1 化合物 No. 7) の合成

(1) 3 – ベンジルオキシ – 4 – メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 – ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3 – ベンジルオキシ – 4 – メトキシベンズアルデヒドを使用し、3 – ベンジルオキシ – 4 – メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.29 (3 H, t,  $J = 7.33$  Hz), 1.32 (3 H, t,  $J = 6.83$  Hz), 4.27 (2 H, q,  $J = 6.83$  Hz), 4.28 (2 H, q,  $J = 7.33$  Hz), 3.91 (3 H, s), 5.12 (2 H, s), 6.88 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz), 7.07 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz), 7.10 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz), 7.31 (1 H, m), 7.38 (2 H, dd,  $J = 7.82, 6.83$  Hz), 7.43 (2 H, d,  $J = 7.81$  Hz), 7.61 (1 H, s)

(2) 3 – (3 – ベンジルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 4, 4 – ジエトキシ – 2 – エトキシカルボニル酪酸エチルエステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3, 4 – ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに 3 – ベンジルオキシ – 4 – メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、3

— (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル (収率 67.3%) を得る。

(3) 5 - (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、3 - (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、3 - (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 4, 4-ジエトキシ酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物 (収率 77.1%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.53 (1 H, dd,  $J = 17.09, 11.23 \text{ Hz}$ ), 2.75 (1 H, dd,  $J = 17.09, 7.81 \text{ Hz}$ ), 3.73 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 5.15 (2 H, s), 6.71 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ ), 6.77 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ ), 6.89 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ), 7.10 (1 H, d,  $J = 2.44 \text{ Hz}$ ), 7.31 (1 H, m), 7.37 (2 H, dd,  $J = 7.81, 7.81 \text{ Hz}$ ), 7.42 (2 H, d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ ), 8.37 (1 H, broad s)

#### 実施例 8

5 - (4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (表 1 化合物 No. 8) の合成

(1) 4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンズアルデヒド

イソバニリン 2.00 g (13.14 mM)、フェネチルアルコール 1.61 g (13.14 mM) 及びトリフェニルホスフィン 4.14 g (15.77 mM) を乾燥テトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、この溶液にジエチル アゾジカルボキシレート 2.75 g (15.77 mM) を室温にて注意深く滴下する。室温で一晩攪拌した後、この溶液をジエチルエーテル 100 ml を加えて希釈し、水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 25%ヘキサン/酢酸エチルで溶出) により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色油状の 4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンズアルデヒド 2.88 g (収率 85.5%) を得る。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.19 (2 H, t, J = 7.33 Hz), 4.28 (2 H, t, J = 7.33 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 8.30 Hz), 7.23-7.35 (5 H, m), 7.40 (1 H, d, J = 1.96 Hz), 7.46 (1 H, dd, J = 8.30, 1.96 Hz), 9.83 (1 H, s)

#### (2) 4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンズアルデヒドを使用し、4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.25 (3 H, t, J = 7.32 Hz), 1.32 (3 H, t, J = 7.32 Hz), 3.16 (2 H, t, J = 7.82 Hz), 3.90 (3

H, s), 4.18 (2H, t,  $J = 7.82$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J = 7.32$  Hz), 4.28 (2H, q,  $J = 7.32$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 1.95$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz), 7.23–7.35 (5H, m), 7.62 (1H, s)

(3) 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル) 酪酸エチルエステル

実施例1(2)と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル) 酪酸エチルエステル(収率64.6%)を得る。

(4) 5-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル) 酪酸エチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル) 酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物(収率51.4%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  2.58 (1H, dd,  $J = 17.09, 11.72$  Hz), 2.78 (1H, dd,  $J = 17.09, 7.81$  Hz), 3.17 (2H, t,  $J = 7.33$  Hz), 3.75 (1H, ddd,  $J = 11.72, 7$

. 8 1, 2. 4 5 H z), 3. 8 7 (3 H, s), 4. 2 1 (2 H, t, J = 7. 3 3 H z), 6. 6 7 (1 H, d, J = 1. 9 5 H z), 6. 7 6 (1 H, dd, J = 8. 3 0, 1. 9 5 H z), 6. 8 7 (1 H, d, J = 8. 3 0 H z), 7. 1 3 (1 H, d, J = 2. 4 5 H z), 7. 2 8 - 7. 3 5 (5 H, m), 8. 4 1 (1 H, broad s)

### 実施例 9

5 - [ 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン ( 表 1 化合物 No. 9 ) の合成

( 1 ) 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド

実施例 8 ( 1 ) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、2 - インダノールを使用し、淡黄色固体の 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド ( 収率 6 2 . 6 % ) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ , 4 0 0 M H z )  $\delta$  3. 2 5 ( 2 H, dd, J = 1 6. 6 0, 3. 4 2 H z ), 3. 4 6 ( 2 H, dd, J = 1 6. 6 0, 6. 3 5 H z ), 3. 9 0 ( 3 H, s ), 5. 2 6 ( 1 H, m ), 6. 9 8 ( 1 H, d, J = 8. 3 0 H z ), 7. 1 7 - 7. 2 1 ( 2 H, m ), 7. 2 2 - 7. 2 5 ( 2 H, m ), 7. 4 6 - 7. 4 9 ( 2 H, m ), 9. 8 7 ( 1 H, s )

( 2 ) 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 ( 1 ) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、3 - ( 2 - インダニルオキシ ) -

4-メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.32 (3 H, t,  $J=7.33$  Hz), 1.33 (3 H, t,  $J=7.33$  Hz), 3.22 (2 H, dd,  $J=16.60, 3.90$  Hz), 3.40 (2 H, dd,  $J=16.60, 6.84$  Hz), 3.85 (3 H, s), 4.30 (2 H, q,  $J=7.33$  Hz), 4.35 (2 H, q,  $J=7.33$  Hz), 5.14 (1 H, m), 6.86 (1 H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.10–7.11 (2 H, m), 7.17–7.25 (4 H, m), 7.66 (1 H, s)

(3) 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸エチルエステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸エチルエステル (収率 74.6%) を得る。

(4) 5-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸エチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸を経

由した後、白色固体の標記化合物（収率 53.6%）を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.63 (1 H, dd,  $J=17.09, 11.23$  Hz), 2.83 (1 H, dd,  $J=17.09, 7.81$  Hz), 3.23 (2 H, dd,  $J=16.60, 3.90$  Hz), 3.36 (2 H, dd,  $J=16.60, 6.35$  Hz), 3.80 (1 H, m), 3.82 (3 H, s), 5.18 (1 H, m), 6.77 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz), 6.80 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz), 6.88 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.17–7.26 (5 H, m), 8.41 (1 H, broad s)

#### 実施例 10

5-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (表 1 化合物 No. 10) の合成

(1) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

実施例 8 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、シクロプロピルカルビノールを使用し、白色固体の 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド（収率 77.4%）を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.36–0.40 (2 H, m), 0.65–0.70 (2 H, m), 1.34–1.38 (1 H, m), 3.92 (2 H, d,  $J=6.84$  Hz), 3.97 (3 H, s), 6.98 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz), 7.45 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz), 9.84 (1 H, s)

(2) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシベンジリ



デンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシアルデヒドのかわりに、3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.34-0.38 (2 H, m), 0.63-0.68 (2 H, m), 1.32 (6 H, t,  $J=7.33$  Hz), 1.30-1.35 (1 H, m), 3.83 (2 H, d,  $J=7.32$  Hz), 3.90 (3 H, s), 4.29 (2 H, q,  $J=7.32$  Hz), 4.34 (2 H, q,  $J=7.32$  Hz), 6.86 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.02 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz), 7.08 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz), 7.63 (1 H, s)

(3) 3-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、3-(シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル (収率 90.6%) を得る。

(4) 5-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、3-(3-シクロプロピルメチルオキシ

ー 4 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジエトキシ - 2 - エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、3 - (3 - シクロプロピルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジエトキシ酪酸を経由した後、黄色固体の標記化合物 (収率 43.0%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.34 - 0.38 (2 H, m), 0.63 - 0.68 (2 H, m), 1.28 - 1.35 (1 H, m), 2.61 (1 H, dd,  $J = 17.09$ , 11.72 Hz), 2.80 (1 H, dd,  $J = 17.09$ , 7.81 Hz), 3.77 (1 H, ddd,  $J = 11.72$ , 7.81, 2.44 Hz), 3.85 (2 H, d,  $J = 7.32$  Hz), 3.87 (3 H, s), 6.71 (1 H, d,  $J = 2.44$  Hz), 6.77 (1 H, dd,  $J = 8.30$ , 2.44 Hz), 6.87 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz), 7.16 (1 H, d,  $J = 2.44$  Hz), 8.46 (1 H, broad s)

#### 実施例 11

5 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 化合物 No. 11) の合成

(1) 4 - メトキシ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒド

実施例 8 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、(1 - メチルシクロプロピル) カルビノールを使用し、黄色オイルの 4 - メトキシ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒド (収率 65.0%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.45 - 0.47 (2 H, m), 0.56 - 0.57 (2 H, m), 1.27 (3 H, s), 3.84 (2 H, s), 3.95 (3 H, s), 6

. 9 7 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz), 7.37 (1 H, broad), 7.45 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.46$  Hz), 9.83 (1 H, s)

(2) 4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]ベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシアルデヒドのかわりに、4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]ベンズアルデヒドを使用し、4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  0.44 (2 H, m), 0.54 (2 H, m), 1.26 (3 H, s), 1.32 (6 H, t,  $J = 7.32$  Hz), 3.74 (2 H, s), 3.89 (3 H, s), 4.29 (2 H, q,  $J = 7.32$  Hz), 4.34 (2 H, q,  $J = 7.32$  Hz), 6.85 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz), 6.99 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz), 7.08 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz), 7.63 (1 H, s)

(3) 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]酪酸エチルエステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]酪酸エチルエステル (収率 53

8 %) を得る。

(4) 5 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 4 - ジエトキシ - 2 - エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、4, 4 - ジエトキシ - 2 - エトキシカルボニル - 3 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] 酪酸エチルエステルを使用し、4, 4 - ジエトキシ - 3 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] 酪酸を経由した後、白色固体の標記化合物 (収率 48.8 %) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.43 - 0.45 (2 H, m), 0.53 - 0.56 (2 H, m), 1.26 (3 H, s), 2.61 (1 H, dd,  $J = 17.09, 11.23$  Hz), 2.80 (1 H, dd,  $J = 17.09, 7.32$  Hz), 3.74 - 3.80 (1 H, m), 3.77 (2 H, s), 3.86 (3 H, s), 6.70 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz), 6.76 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz), 6.87 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz), 7.16 (1 H, d,  $J = 1.96$  Hz), 8.52 (1 H, broad s)

#### 実施例 12

5 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロポキシ) フェニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 化合物 No. 12) の合成

(1) 4 - メトキシ - 3 - (2 - メチルプロポキシ) ベンズアルデヒド

実施例 8 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、イソブチルアルコールを使用し、黄色オイルの 4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒド (収率 75.8%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.05 (6 H, d,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ), 2.19 (1 H, m,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ), 3.83 (2 H, d,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ), 3.95 (3 H, s), 6.97 (1 H, d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ ), 7.40 (1 H, d,  $J = 1.46 \text{ Hz}$ ), 7.44 (1 H, dd,  $J = 7.81, 1.46 \text{ Hz}$ ), 9.84 (1 H, s)

(2) 4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)ベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシアルデヒドのかわりに、4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒドを使用し、4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.03 (6 H, d,  $J = 6.34 \text{ Hz}$ ), 1.33 (3 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ), 1.33 (3 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ), 2.16 (1 H, m), 3.74 (2 H, d,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ ), 3.89 (3 H, s), 4.29 (2 H, q,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ), 4.35 (2 H, q,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ), 6.85 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ), 7.02 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ ), 7.07 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ ), 7.64 (1 H, s)

(3) 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]酪酸エチル

エステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]酪酸エチルエステル(収率 55.1%)を得る。

(4) 5-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジーン-3-オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]酪酸エチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物(収率 48.6%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.04 (6 H, d,  $J = 6.83$  Hz), 2.16 (1 H, m,  $J = 6.83$  Hz), 2.62 (1 H, dd,  $J = 17.09, 11.72$  Hz), 2.81 (1 H, dd,  $J = 17.09, 7.81$  Hz), 3.76 (2 H, d,  $J = 6.83$  Hz), 3.78 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 7.81, 1.95$  Hz), 3.86 (3 H, s), 6.71 (1 H, d,  $J = 2.44$  Hz), 6.75 (1 H, dd,  $J = 8.30, 2.44$  Hz), 6.87 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz), 7.17 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz), 8.44 (1 H, broad s)

実施例 1 3

5 - (3 - ブトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 化合物 No. 13) の合成

(1) 3 - ブトキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド

実施例 8 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、ブタノールを使用し、3 - ブトキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド (収率 99.0%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.99 (3 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 1.46 - 1.55 (2 H, m), 1.82 - 1.89 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.08 (2 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ ), 6.98 (1 H, d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ ), 7.40 - 7.46 (2 H, m)

(2) 3 - ブトキシ - 4 - メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシアルデヒドのかわりに、3 - ブトキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、3 - ブトキシ - 4 - メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.98 (3 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 1.33 (6 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 1.49 (2 H, q,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 1.83 (2 H, m,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 3.89 (3 H, s), 3.99 (2 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 4.29 (2 H, q,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ ), 4.35 (2 H, q,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ ), 6.85 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ), 7.03 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ ), 7.07 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ ), 7.64 (1 H, s)

(3) 3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、3-ブトキシ-4-メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル (収率 64.2%) を得る。

(4) 5-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ酪酸を経由した後、黄色固体の標記化合物 (収率 47.5%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.98 (3 H, t,  $J = 7.33$  Hz), 1.50 (2 H, m), 1.83 (2 H, m), 2.62 (1 H, dd,  $J = 17.09, 11.72$  Hz), 2.81 (1 H, dd,  $J = 17.09, 7.82$  Hz), 3.79 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 7.82, 1.95$  Hz), 3.86 (3 H, s), 4.01 (2 H, t,  $J = 6.84$  Hz), 6.72 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz), 6.76 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz), 6.86 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz), 7.18 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz), 8.63 (1 H, broad s)



実施例 14

5 - [ 3 - ( 2 - エチルブトキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン ( 表 1 化合物 No. 14 ) の合成

( 1 ) 3 - ( 2 - エチルブトキシ ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド  
ヒド

実施例 8 ( 1 ) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、2 - エチルブタノールを使用し、無色オイルの 3 - ( 2 - エチルブトキシ ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド ( 収率 78.4 % ) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz )  $\delta$  0.94 ( 6 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$  ), 1.43 - 1.56 ( 4 H, m ), 1.80 ( 1 H, m ), 3.94 ( 3 H, s ), 3.94 ( 2 H, d,  $J = 6.35 \text{ Hz}$  ), 6.97 ( 1 H, d,  $J = 7.82 \text{ Hz}$  ), 7.41 ( 1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$  ), 7.44 ( 1 H, dd,  $J = 7.82, 1.95 \text{ Hz}$  ), 9.85 ( 1 H, s )

( 2 ) 3 - ( 2 - エチルブトキシ ) - 4 - メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 ( 1 ) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシアルデヒドのかわりに、3 - ( 2 - エチルブトキシ ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、3 - ( 2 - エチルブトキシ ) - 4 - メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz )  $\delta$  0.93 ( 6 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$  ), 1.33 ( 6 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$  ), 1.42 - 1.55 ( 4 H, m ), 1.77 ( 1 H, m ), 3.85 ( 2 H, d,  $J = 6.35 \text{ Hz}$  ), 3.88 ( 3 H, s ), 4.29 ( 2 H, q,  $J = 7.32 \text{ Hz}$  ), 4.35 ( 2 H,

q,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ),  $6.85$  (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ),  $7.03$  (1H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ ),  $7.07$  (1H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ ),  $7.65$  (1H, s)

(3) 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸エチルエステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸エチルエステル (収率 68.5%) を得る。

(4) 5-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸エチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-3-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸を経由した後、黄色固体の標記化合物 (収率 36.9%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400 \text{ MHz}$ )  $\delta$   $0.94$  (6H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ),  $1.42 - 1.54$  (4H, m),  $1.76$  (1H, m,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ ),  $2.63$  (1H, dd,  $J = 17.09, 11.71 \text{ Hz}$ ),  $2.81$  (1H, dd,  $J = 17.09, 7.33 \text{ Hz}$ ),  $3.78$  (1H, m),  $3.85$  (3H, s),  $3.87$  (2H, d,  $J = 6.35 \text{ Hz}$ ),  $6.7$

2 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ ), 6.75 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ ), 6.87 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ), 7.18 (1 H, broad s), 8.44 (1 H, broad s)

### 実施例 15

5 - [3 - (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 化合物 No. 15) の合成

(1) 3 - (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド

実施例 8 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、2, 2 - ジメチルプロパノールを使用し、黄色オイルの 3 - (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド (収率 34.8%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.07 (9 H, s), 3.70 (2 H, s), 3.94 (3 H, s), 6.96 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ), 7.39 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ ), 7.43 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ ), 9.84 (1 H, s)

(2) 3 - (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 4 - メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシアルデヒドのかわりに、3 - (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、3 - (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 4 - メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.05 (9

H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.33 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.33 Hz), 3.60 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.33 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.33 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.95 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.30, 1.95 Hz), 7.64 (1H, s)

(3) 3-[3-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、3-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-4-メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、3-[3-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステル (収率 62.6%) を得る。

(4) 5-[3-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、3-[3-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルを使用し、3-[3-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4, 4-ジエトキシ酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物 (収率 68.7%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.06 (9 H, s), 2.62 (1 H, dd,  $J=17.09$ , 11.72 Hz), 2.81 (1 H, dd,  $J=17.09$ , 7.82 Hz), 3.62 (2 H, s), 3.78 (1 H, ddd,  $J=11.72$ , 7.82, 2.44 Hz), 3.85 (3 H, s), 6.71 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz), 6.74 (1 H, dd,  $J=8.30$ , 1.95 Hz), 6.87 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.17 (1 H, d,  $J=2.44$  Hz), 8.43 (1 H, broad s)

#### 実施例 16

5-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (表 1 化合物 No. 16) の合成

(1) 4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒド

実施例 8 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、5-フェニルペンタノールを使用し、淡黄色固体の 4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒド (収率 81.4%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.47-1.59 (2 H, m), 1.67-1.75 (2 H, m), 1.87-1.94 (2 H, m), 2.65 (2 H, t,  $J=7.81$  Hz), 3.94 (3 H, s), 4.07 (2 H, t,  $J=6.83$  Hz), 6.96-7.56 (8 H, m), 9.84 (1 H, s)

(2) 4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシアルデ

ヒドのかわりに、4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒドを使用し、4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.29-1.34 (6H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 3.88 (3H, s), 3.98 (2H, t,  $J=6.83\text{ Hz}$ ), 4.27-4.36 (4H, m), 6.85 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ ), 7.17-7.36 (5H, m), 7.64 (1H, s)

(3) 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル] 酪酸エチルエステル

実施例1(2)と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル] 酪酸エチルエステル(収率61.4%)を得る。

(4) 5-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エ

チルエステルのかわりに、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル] 酪酸エチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-3-[3-(5-フェニルペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸を経由した後、淡黄色固体の標記化合物(収率58.6%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.50-1.58 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.58-2.67 (3H, m), 2.81 (1H, dd,  $J=17.09$ , 7.81 Hz), 3.75-3.80 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J=6.83$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=1.95$  Hz), 6.76 (1H, dd,  $J=8.30$ , 1.95 Hz), 6.86 (1H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.17-7.30 (6H, m), 8.43 (1H, broad s)

#### 実施例 17

5-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (表1化合物No. 17) の合成

実施例5と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例9(4)で得られる4, 4-ジエトキシ-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル] 酪酸を使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率45.7%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.62 (1H, dd,  $J=16.60$ , 11.72 Hz), 2.81 (1H, dd,  $J=16.60$ , 7.32 Hz), 3.22 (2H, dd,

$J = 16.60, 3.90 \text{ Hz}$ ),  $3.36$  ( $2 \text{ H}, \text{ dd}, J = 16.60, 6.84 \text{ Hz}$ ),  $3.41$  ( $3 \text{ H}, \text{ s}$ ),  $3.77$  ( $1 \text{ H}, \text{ m}$ ),  $3.81$  ( $3 \text{ H}, \text{ s}$ ),  $5.17$  ( $1 \text{ H}, \text{ m}$ ),  $6.75$  ( $1 \text{ H}, \text{ d}, J = 1.96 \text{ Hz}$ ),  $6.78$  ( $1 \text{ H}, \text{ dd}, J = 8.30, 1.96 \text{ Hz}$ ),  $6.87$  ( $1 \text{ H}, \text{ d}, J = 8.30 \text{ Hz}$ ),  $7.17 - 7.26$  ( $5 \text{ H}, \text{ m}$ )

### 実施例 18

5 - (3 - シクロプロピルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 化合物 No. 18) の合成

実施例 5 と同様の手法を用い、3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例 10 (4) で得られる 3 - (3 - シクロプロピルメチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジエトキシ酪酸を使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 56.1%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}$ )  $\delta$   $0.34 - 0.38$  ( $2 \text{ H}, \text{ m}$ ),  $0.63 - 0.68$  ( $2 \text{ H}, \text{ m}$ ),  $1.32$  ( $1 \text{ H}, \text{ m}$ ),  $2.60$  ( $1 \text{ H}, \text{ dd}, J = 16.60, 12.71 \text{ Hz}$ ),  $2.79$  ( $1 \text{ H}, \text{ dd}, J = 16.60, 7.33 \text{ Hz}$ ),  $3.40$  ( $3 \text{ H}, \text{ s}$ ),  $3.75$  ( $1 \text{ H}, \text{ m}$ ),  $3.84$  ( $2 \text{ H}, \text{ d}, J = 7.32 \text{ Hz}$ ),  $3.87$  ( $3 \text{ H}, \text{ s}$ ),  $6.69$  ( $1 \text{ H}, \text{ d}, J = 2.44 \text{ Hz}$ ),  $6.75$  ( $1 \text{ H}, \text{ dd}, J = 8.30, 2.44 \text{ Hz}$ ),  $6.87$  ( $1 \text{ H}, \text{ d}, J = 8.30 \text{ Hz}$ ),  $7.18$  ( $1 \text{ H}, \text{ d}, J = 1.47 \text{ Hz}$ )

### 実施例 19

5 - (4 - メトキシ - 3 - フェネチルオキシフェニル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1



化合物 No. 19) の合成

実施例 5 と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例 8 (4) で得られる 4,4-ジエトキシ-3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)酪酸を使用し、黄色固体の標記化合物 (収率 55.6%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.57 (1 H, dd,  $J=16.60, 12.21$  Hz), 2.76 (1 H, dd,  $J=16.60, 7.32$  Hz), 3.16 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz), 3.39 (3 H, s), 3.72 (1 H, ddd,  $J=12.21, 7.32, 2.44$  Hz), 3.86 (3 H, s), 4.20 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz), 6.66 (1 H, d,  $J=1.96$  Hz), 6.74 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.96$  Hz), 6.87 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.15 (1 H, d,  $J=2.44$  Hz), 7.23-7.34 (5 H, m)

実施例 20

5-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (表 1 化合物 No. 20) の合成

実施例 5 と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例 12 (4) で得られる 4,4-ジエトキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]酪酸を使用し、白色固体の標記化合物 (収率 54.2%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.03 (3 H, s), 1.05 (3 H, s), 2.12-2.19 (1 H, m

), 2.61 (1H, dd,  $J=16.60, 12.20$  Hz), 2.79 (1H, dd,  $J=16.60, 7.32$  Hz), 3.40 (3H, s), 3.73-3.79 (3H, m), 3.86 (3H, s), 6.70 (1H, d,  $J=1.95$  Hz), 6.73 (1H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=1.95$  Hz)

### 実施例 21

5-[3-(2,2-ジメチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (表1化合物 No. 21) の合成

実施例 5 と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例 15 (4) で得られる 3-[3-(2,2-ジメチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4,4-ジエトキシ酪酸を使用し、白色固体の標記化合物 (収率 55.0%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.06 (9H, s), 2.60 (1H, dd,  $J=16.60, 12.21$  Hz), 2.78 (1H, dd,  $J=16.60, 7.32$  Hz), 3.40 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.75 (1H, ddd,  $J=12.21, 7.32, 2.44$  Hz), 3.85 (3H, s), 6.69 (1H, d,  $J=2.44$  Hz), 6.73 (1H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=1.95$  Hz)

### 実施例 22

5-[4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ

### ロピリダジン-3-オン（表1化合物No. 22）の合成

実施例5と同様の手法を用い、3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-4,4-ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例11（4）で得られる4,4-ジエトキシ-3-〔4-メトキシ-3-〔（1-メチルシクロプロピル）メチルオキシ〕フェニル〕酪酸を使用し、黄色固体の標記化合物（収率61.6%）を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.44 (2 H, m), 0.54 (2 H, m), 1.26 (3 H, s), 2.59 (1 H, dd,  $J=16.60, 12.21$  Hz), 2.78 (1 H, dd,  $J=16.60, 7.33$  Hz), 3.40 (3 H, s), 3.75 (1 H, ddd,  $J=12.21, 7.33, 2.45$  Hz), 3.77 (2 H, s), 3.86 (3 H, s), 6.69 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz), 6.74 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz), 6.86 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.18 (1 H, d,  $J=2.45$  Hz)

### 実施例23

5-（3-ブトキシ-4-メトキシフェニル）-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン（表1化合物No. 23）の合成

実施例5と同様の手法を用い、3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-4,4-ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例13（4）で得られる3-（3-ブトキシ-4-メトキシフェニル）-4,4-ジエトキシ酪酸を使用し、黄色固体の標記化合物（収率59.8%）を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.98 (3 H, t,  $J=7.33$  Hz), 1.50 (2 H, m), 1.83 (

2 H, m), 2.61 (1 H, dd, J = 16.60, 11.72 Hz), 2.79 (1 H, dd, J = 16.60, 7.32 Hz), 3.40 (3 H, s), 3.76 (1 H, ddd, J = 11.72, 7.32, 1.95 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.00 (2 H, t, J = 6.83 Hz), 6.70 (1 H, d, J = 1.95 Hz), 6.73 (1 H, dd, J = 8.30, 1.95 Hz), 6.86 (1 H, d, J = 8.30 Hz), 7.19 (1 H, d, J = 1.95 Hz)

#### 実施例 24

5 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - エチルブトキシ) フェニル] - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン  
(表 1 化合物 No. 24) の合成

実施例 5 と同様の手法を用い、3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例 14 (4) で得られる 4, 4 - ジエトキシ - 3 - [3 - (2 - エチルブトキシ) - 4 - メトキシフェニル] 酪酸を使用し、白色固体の標記化合物 (収率 52.5%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  0.94 (6 H, t, J = 7.32 Hz), 1.40 - 1.55 (4 H, m), 1.64 - 1.79 (1 H, m), 2.61 (1 H, dd, J = 16.60, 12.21 Hz), 2.79 (1 H, dd, J = 16.60, 7.82 Hz), 3.41 (3 H, s), 3.76 (1 H, ddd, J = 12.21, 7.82, 2.45 Hz), 3.85 (3 H, s), 3.87 (2 H, d, J = 5.86 Hz), 6.71 (1 H, d, J = 1.95 Hz), 6.73 (1 H, dd, J = 7.81, 1.95 Hz), 6.87 (1 H, d, J = 7.81 Hz), 7.20 (1 H, d, J = 2.45 Hz)

実施例 25

5 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] フェニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 化合物 No. 25) の合成

(1) 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒド

実施例 8 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、1 - フェニルシクロプロピルメタノールを使用し、黄色油状の 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒド (収率 74.8%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.00 - 1.02 (2H, m), 1.04 - 1.07 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.93 (1H, d,  $J = 7.81$  Hz), 7.19 - 7.23 (1H, m), 7.28 - 7.31 (3H, m), 7.41 - 7.45 (3H, m), 9.79 (1H, s)

(2) 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンジリデンマロン酸ジエチルエステル

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンズアルデヒドを使用し、4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メチルオキシ] ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.98 - 1.05 (4H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.33$  Hz), 1.32 (3H, t,  $J = 7.33$  Hz), 3.84 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.28 (2H, q,  $J = 7.33$  Hz)

, 4.29 (2 H, q,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ ), 6.81 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ ), 6.92 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ ), 7.06 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ ), 7.19 – 7.23 (1 H, m), 7.28 – 7.31 (2 H, m), 7.41 – 7.44 (2 H, m), 7.58 (1 H, s)

(3) 4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル] 酪酸エチルエステル

実施例 1 (2) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステルのかわりに、4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]ベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル] 酪酸エチルエステル (収率 73.2%) を得る。

(4) 5-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、4, 4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル-3-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル] 酪酸エチルエステルを使用し、4, 4-ジエトキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル] 酪酸を経由した後、黄色固体の標記化合物 (収率 65.1%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.97 – 1

. 00 (2 H, m), 1.03-1.06 (2 H, m), 2.52 (1 H, dd, J=17.09, 11.72 Hz), 2.73 (1 H, dd, J=17.09, 7.81 Hz), 3.69 (1 H, dd, J=11.72, 7.81, 2.44 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.09 (2 H, s), 6.54 (1 H, d, J=1.96 Hz), 6.73 (1 H, dd, J=8.30, 1.96 Hz), 6.83 (1 H, d, J=8.30 Hz), 7.08 (1 H, d, J=2.44 Hz), 7.19-7.23 (1 H, m), 7.28-7.31 (2 H, m), 7.42-7.45 (2 H, m), 8.45 (1 H, broad s)

#### 実施例 26

5-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン (表1化合物No. 26) の合成

実施例5と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ酪酸のかわりに、実施例25(4)で得られる4,4-ジエトキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]酪酸を使用し、黄色固体の標記化合物(収率59.5%)を得る。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.97-1.00 (2 H, m), 1.02-1.05 (2 H, m), 2.51 (1 H, dd, J=16.60, 12.21 Hz), 2.71 (1 H, dd, J=16.60, 7.32 Hz), 3.39 (3 H, s), 3.66 (1 H, ddd, J=12.21, 7.32, 2.44 Hz), 3.79 (3 H, s), 4.09 (2 H, s), 6.53 (1 H, d, J=1.95 Hz), 6.70 (1 H, dd, J=

8.30, 1.95 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.44 Hz), 7.18 – 7.22 (1H, m), 7.27 – 7.31 (2H, m), 7.42 – 7.44 (2H, m)

### 実施例 27

5 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 6 – メチル – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロピリダジン – 3 – オン (表 1 化合物 No. 27) の合成

(1) 3 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 4 – オキソ吉草酸イソプロピルエステル

ナトリウム 0.12 g (5.30 mM) を 2 – プロパノール 5 ml に溶解し、一晚室温で攪拌する。この溶液中に、3, 4 – ジメトキシフェニルアセトン 1.00 g (5.15 mM) を 2 – プロパノール 1 ml に溶解して滴下する。次いで、この溶液を 0 °C に冷却し、ブromo酢酸エチルエステル 0.89 g (5.30 mM) を 2 – プロパノール 1 ml に溶解して滴下し、そのままの温度で 2 時間程度攪拌する。得られた溶液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を除去し、黄色油状の粗生成物を得る。この粗生成物をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: 20% 酢酸メチル/ヘキサンから 25% 酢酸メチル/ヘキサンのグラジュエントで溶出) により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、無色油状の 3 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 4 – オキソ吉草酸イソプロピルエステル 0.67 g (収率 44.4%) を得る。

(2) 5 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 6 – メチル – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロピリダジン – 3 – オン

3 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 4 – オキソ吉草酸イソプ



ロピルエステル 0.67 g (2.28 mM) とヒドラジン水和物 0.28 ml (5.69 mM) を酢酸 2 ml 及び水 1.3 ml の混合溶液の加え、5 時間還流し、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、黄色固体の残渣を得る。この残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 2% メタノール/塩化メチレンで溶出) により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色固体の標記化合物 0.47 g (収率 83.9%) を得る。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.96 (3 H, s), 2.65 (1 H, dd, J = 16.60, 5.86 Hz), 2.84 (1 H, dd, J = 16.60, 7.81 Hz), 3.67 (1 H, dd, J = 7.81, 5.86 Hz), 3.87 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 6.66 (1 H, d, J = 1.95 Hz), 6.72 (1 H, dd, J = 8.30, 1.95 Hz), 6.83 (1 H, d, J = 8.30 Hz), 8.57 (1 H, broad s)

#### 実施例 28

5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン  
(表 1 化合物 No. 28) の合成

(1) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニル-3-[2-(2-フェニル-1,3-ジチアニル)]プロピオン酸エチルエステル

2-フェニル-1,3-ジチアン 0.72 g (3.65 mM) の乾燥テトラヒドロフラン 3 ml 溶液を 0 °C に冷却し、この溶液にブチルリチウムのヘキサン溶液 (3.65 mM) を滴下し、そのままの温度で 30 分程度攪拌する。次いで、この溶液を -78 °C に冷却

し、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジリデンマロン酸ジエチルエステル 1.00 g (2.76 mM) の乾燥テトラヒドロフラン 7 ml 溶液を添加する。得られた溶液を徐々に室温まで加温し塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下で溶媒を除去し粗生成物を得る。この粗生成物をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 10%ヘキサン/塩化メチレンから塩化メチレンを経て2%メタノール/塩化メチレンのグラジュエントで溶出) により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、黄色油状の3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニル-3-[2-(2-フェニル-1,3-ジチアニル)]プロピオン酸エチルエステル 0.94 g (収率 61.2%) を得る。

(2) 3-ベンゾイル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸エチルエステル

N-ブロモコハク酸イミド 1.07 g (6.01 mM) と硝酸銀 1.15 g (6.76 mM) をアセトニトリル 46 ml 及び水 9 ml の混合溶液に溶解し 0℃ 冷却下、2,6-ルチジンを滴下し、次いで、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニル-3-[2-(2-フェニル-1,3-ジチアニル)]プロピオン酸エチルエステルのアセトニトリル及び水の混合溶液を滴下し、そのままの温度で 30 分程度攪拌する。この溶液に亜硫酸ナトリウム水溶液 50 ml を注ぎ、次いで、炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を注ぎ、更に、ヘキサン/塩化メチレン (1:1) 溶液 50 ml を注ぎ、得られた溶液を室温で 30 分程度攪拌した後セライト濾過する。得られた濾液の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を除去し粗生成物を得る。

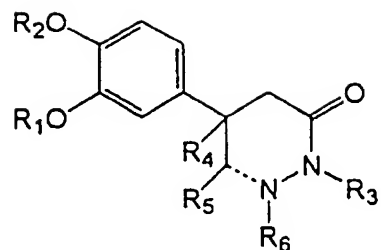
。この粗生成物をクロマトグラフィー（ $\text{SiO}_2$ ：塩化メチレンで溶出）により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し黄色油状の 3-ベンゾイル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸エチルエステル 0.48 g (68.6%) を得る。

(3) 5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-オン

実施例 1 (3) と同様の手法を用い、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジエトキシ-2-エトキシカルボニル酪酸エチルエステルのかわりに、3-ベンゾイル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸エチルエステルを使用し、3-ベンゾイル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸を経由した後、白色固体の標記化合物 (収率 37.8%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.53-1.61 (2 H, m), 1.75-1.88 (6 H, m), 2.80 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz), 2.99 (1 H, dd,  $J=16.60$ , 7.81 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.41 (1 H, d,  $J=7.81$  Hz), 4.65 (1 H, m), 6.70-6.80 (3 H, m), 7.33-7.37 (3 H, m), 7.68-7.71 (2 H, m), 8.57 (1 H, broad s)

表 1







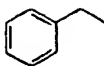
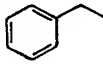
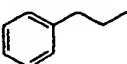
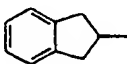

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	点線
1	Me	Me	H	H	H	-	二重結合
2	Me	Me	Ph	H	H	-	二重結合
3		Me	H	H	H	-	二重結合
4		Me	H	H	H	H	単結合
5		Me	Me	H	H	-	二重結合
6		Me		H	H	-	二重結合
7		Me	H	H	H	-	二重結合
8		Me	H	H	H	-	二重結合
9		Me	H	H	H	-	二重結合
10		Me	H	H	H	-	二重結合

表 1 の続き

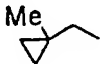
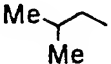
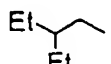
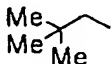
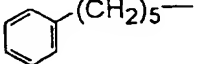
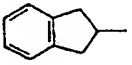

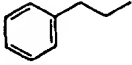
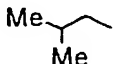
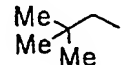
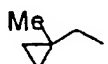
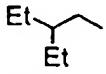
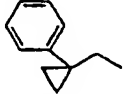
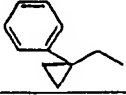

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	点線
11		Me	H	H	H	-	二重結合
12		Me	H	H	H	-	二重結合
13	n-Bu	Me	H	H	H	-	二重結合
14		Me	H	H	H	-	二重結合
15		Me	H	H	H	-	二重結合
16		Me	H	H	H	-	二重結合
17		Me	Me	H	H	-	二重結合
18		Me	Me	H	H	-	二重結合
19		Me	Me	H	H	-	二重結合
20		Me	Me	H	H	-	二重結合
21		Me	Me	H	H	-	二重結合
22		Me	Me	H	H	-	二重結合

表 1 の続き

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	点線
23	n-Bu	Me	Me	H	H	-	二重結合
24		Me	Me	H	H	-	二重結合
25		Me	H	H	H	-	二重結合
26		Me	Me	H	H	-	二重結合
27	Me	Me	H	H	Me	-	二重結合
28		Me	H	H	Ph	-	二重結合

実施例 29錠剤の製造

30 g の 5 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン ( 表 1 の化合物 No. 3 ) 、乳糖 253 g 、トウモロコシデンプン 63 g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 40 g 、ステアリン酸カルシウム 4 g を混和し、通常の方法で圧縮して各錠剤が前記化合物 10 mg を含むようにする。

実施例 30カプセル剤の製造

30 g の 5 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン ( 表 1 の化合物 No. 3 ) 、乳糖 260 g 、トウモロコシデンプン 66 g 、ステアリン酸カルシウム 4 g を混和した後、通常の方法でゼラチ

ンカプセルに充填し各カプセルが前記化合物 10 mg を含むようにする。

### 実施例 3 1

#### 吸入剤の製造

5 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - オン (表 1 の化合物 No. 1) をよく粉砕し、粒子径を 1 ~ 5  $\mu$ m 径としたもの 0.15 g と乳糖 (325 メッシュ、ディー・エム・ブイ社製) 60 g を混和する。通常の方法でカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物 50  $\mu$ g を含むようにする。吸入は、粉末吸入容器にカプセルを装填して行う。

### 試験例 1

#### フォスフォジエステラーゼ (PDE) の分離および PDE 阻害活性の測定

本発明の化合物の PDE 阻害活性および選択性を調べるために、I 型、III 型、IV 型および V 型の 4 種類の PDE アイソザイムを準備した [Trends Pharmacol Sci., 12, 19 - 27. (1992)]。I 型 PDE はシグマ社より購入したものをを用いた。また、III 型および V 型の PDE アイソザイムはラットより採取した血小板から、IV 型の PDE アイソザイムは同じく好中球から部分精製した。各酵素源を 20 mM ビストリス、EDTA 2 mM、PMSF (フェニルメチルスルフォニルフルオリド) 0.1 mM、2 -メルカプトエタノール 5 mM、ペプスタチン 0.001 mM、ロイペプチン 0.01 mM を含む緩衝液 (pH 6.5) 中でホモジナイズし、30000 G で 30 分間遠心して得られた遠心上清をイオン交換樹脂 (Qセファロースファーストフロー、ファルマシア社製) を充填したカラム (1.5  $\times$  20 cm) につけ、0

～1 Mの酢酸ナトリウムで溶離した。部分精製したアイソザイムは各々既知の選択的阻害剤の効果を調べることによって同定した。

被検物質はDMSO（ジメチルスルホキシド）中に溶解し、5 mMの塩化マグネシウムを含む50 mMトリス塩酸緩衝液中に添加した。この反応液に上記のPDEアイソザイムおよび $^3\text{H}$ -cAMP（III型、IV型PDEのとき）または $^3\text{H}$ -cGMP（I型、V型PDEのとき）を基質として加え、30℃で30分間反応させた。反応は100℃の沸騰液中に5分間つけることによって停止した。PDEによって生成したヌクレオチドを5'-ヌクレオチダーゼで $^3\text{H}$ -アデノシンまたは $^3\text{H}$ -グアノシンに分解し、未反応の基質と反応生成物をイオン交換樹脂（QAEセファデックス）を充填したカラムに通して分離した。溶出した $^3\text{H}$ -ヌクレオシドの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。本発明化合物のI型、III型、V型に対する阻害活性はIV型に対する阻害活性の10分の1以下であった。IV型に対する阻害活性を表2に示す。



表 2

化合物 No.	PDEIV阻害作用 IC <sub>50</sub> (M)
1	$9.3 \times 10^{-6}$
2	$4.2 \times 10^{-6}$
3	$4.2 \times 10^{-7}$
4	$2.5 \times 10^{-6}$
5	$6.7 \times 10^{-7}$
6	$1.8 \times 10^{-7}$
7	$8.7 \times 10^{-6}$
8	$1.6 \times 10^{-6}$
9	$1.7 \times 10^{-7}$
10	$1.6 \times 10^{-6}$
11	$1.2 \times 10^{-6}$
12	$1.1 \times 10^{-6}$
13	$3.4 \times 10^{-6}$
14	$2.3 \times 10^{-6}$
15	$4.8 \times 10^{-6}$
16	$3.3 \times 10^{-7}$
17	$6.3 \times 10^{-7}$
18	$4.6 \times 10^{-6}$
19	$2.7 \times 10^{-6}$
20	$2.3 \times 10^{-6}$
21	$3.9 \times 10^{-6}$
22	$2.7 \times 10^{-6}$
23	$6.3 \times 10^{-6}$
24	$3.4 \times 10^{-7}$
25	$7.5 \times 10^{-7}$
26	$1.4 \times 10^{-6}$
27	$1.8 \times 10^{-5}$
28	$1.9 \times 10^{-5}$

試験例 2ラット好中球の活性化抑制作用

炎症性白血球である好中球の活性化抑制作用を調べるためにスーパーオキシダアニオンの放出量を測定した。

エーテル麻酔下のウィスター系ラットから採血し、得られた血液を血球分離液（ポリモルフォブレップ 1. 1 1 3、ナイコメット社製）に重層して好中球を遠心分離した。好中球はハックス液中で  $0.5 \times 10^6$  cells/ml に調整し、この細胞浮遊液 2 ml にルシゲニン 0. 1 mM および DMSO に溶解した被検物質を添加した。カルシウムイオノフォア A 2 3 1 8 7  $0.3 \mu M$  の刺激によって発生する化学発光をケモルミネッセンスリーダーで測定し、スーパーオキシダアニオン放出量を算出した。本発明化合物の効果は IC<sub>50</sub> 値で表し、表 3 に示す。

表 3

化合物 No.	ラット好中球からのスーパーオキシダアニオン放出抑制作用 IC <sub>50</sub> (M)
1	$1.4 \times 10^{-5}$
2	$1.7 \times 10^{-6}$
3	$3.0 \times 10^{-8}$
5	$4.3 \times 10^{-7}$
6	$1.3 \times 10^{-7}$
27	$1.5 \times 10^{-5}$

試験例 3抗原誘発気道収縮抑制作用（抗喘息作用）

ハートレイ系雄性モルモットに卵白アルブミン（OA）を 35 mg 筋肉内投与して感作し、4 日後に同様に追加感作を行った。初回感作から 25～29 日後、ペントバルビタール麻酔したモルモットに気管カニューレを挿入して人工呼吸を施した。Konzett-

R o e s s l e r 法により気道抵抗をモニターし、O A 0. 2 m g / k g 静脈内投与で惹起される気道抵抗の増加を調べた。被験物質をポリエチレングリコール 4 0 0 に溶解して抗原投与の 1 0 分前に静脈内投与した。本発明化合物の効果を E D<sub>50</sub> 値で表し、表 4 に示す。

表 4

化合物 No.	抗原誘発気道収縮抑制作用 E D <sub>50</sub> (mg/kg)
3	0. 4
4	2. 1
6	3. 2
8	4. 2
1 0	0. 0 7 4
1 1	0. 8 2
1 2	1. 0 5
1 3	1. 4 0
1 8	0. 1 2
2 0	0. 9 7
2 2	2. 3 7
2 3	0. 5 3

#### 試験例 4

##### 急性毒性

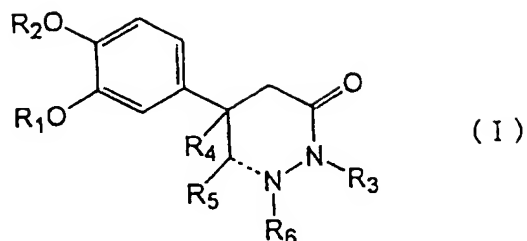
本発明の化合物 N o. 1 ~ N o. 2 8 を 0. 5 % カルボキシルメチルセルロースーナトリウムを含む生理食塩水に懸濁して腹腔内投与し、翌日生死を観察した。3 0 m g / k g の投与量で死亡例が認められた化合物はなかった。

##### 産業上の利用可能性

前述の通り、本発明の化合物は、優れた P D E I V 阻害作用を有しており喘息、皮膚炎などの炎症性疾患、多発性硬化症やリウマチなどの自己免疫疾患などの治療に有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 下記一般式 (I) :



(式中、 $R_1$  は置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基、 $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基またはインダニル基を表し、 $R_2$  は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表し、 $R_3$  は水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基； $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基または酸素原子、窒素原子、および硫黄原子の中から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表し、 $R_4$  および  $R_5$  は、それぞれ独立して、水素原子； $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；置換基を有してもよいフェニル基または酸素原子、窒素原子、および硫黄原子の中から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する単環式アリール基を表し、点線は単結合または二重結合を表すが、ただし、点線が単結合の場合、 $R_6$  は水素原子または  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基を表す) で表される 5-フェニル-3-ピリダジノン誘導体、その光学異性体もしくはこれらの医薬上許容される塩またはこれらの水和物もしくは溶媒和物。

2.  $R_1$  が  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基；フェニル基を置換基として有する  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基； $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を置換基として有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基を置換基として有する  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基； $C_4 \sim C_6$  のシクロアルキル基またはインダニル基であり、 $R_2$  がメチル基またはエチル基であり、

R<sub>3</sub> が水素原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基、アリール基または置換基としてアリール基を有する C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> のアルキル基であり、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、またはピリジル基である請求項 1 に記載の化合物。

3. R<sub>1</sub> がメチル基、ブチル基、イソブチル基、置換基としてフェニル基を有する C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> のアルキル基、シクロペンチル基、シクロプロピルメチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基または 2-インダニル基であり、R<sub>3</sub> が水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基またはベンジル基であり、R<sub>4</sub> が水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、またはピリジル基である請求項 1 または 2 に記載の化合物。

4. R<sub>2</sub> がメチル基であり、R<sub>5</sub> が水素原子である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

5. 点線が二重結合である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

6. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬理学的に許容される担体を含有してなる医薬組成物。

7. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬理学的に許容される担体を含有してなる炎症性疾患の予防または治療薬。

8. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬理学的に許容される担体を含有してなる抗喘息薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01925

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D237/04, A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D237/04, A61K31/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-500071, A (Smith Kline Beecham Pharma GmbH.), January 6, 1994 (06. 01. 94), Claim & WO, 9115451, A	1 - 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 18, 1997 (18. 08. 97)

Date of mailing of the international search report

August 26, 1997 (26. 08. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>1</sup> C07D237/04, A61K31/50

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>1</sup> C07D237/04, A61K31/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-500071, A (スミスクライン ビーチャム ファルマ ゲーエムベ ーハー) 6. 1月. 1994 (06. 01. 94) 請求の範囲 & WO, 9115 451, A	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 08. 97

国際調査報告の発送日

26.08.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4C

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452